

## Índice

1. Seguridad de la dronedarona
2. Seguridad de la agomelatina
3. 20 años de Farmacovigilancia en la Comunidad de Madrid
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 4.1. Pandemrix® y narcolepsia
  - 4.2. Bisfosfonatos y fracturas atípicas de fémur
  - 4.3. Fosamprenavir (Telzir®): contraindicación de administración con alfuzosina y sildenafil (hipertensión arterial pulmonar)
  - 4.4. Furosemida y bumetanida: no se confirma el riesgo de carcinoma basocelular
  - 4.5. Lenalidomida (△Revlimid®): segundas neoplasias primarias
  - 4.6. Prasugrel (△Efient®): reacciones de hipersensibilidad
  - 4.7. Acontecimientos tromboembólicos con Vivaglobin® (inmunoglobulina humana)
  - 4.8. Nueva contraindicación para Vernakalant (△Brinavess®)
  - 4.9. Restricciones en el uso de Tigeciclina (△Tygacil®)
  - 4.10. Restricciones en el uso de Zerit® (estavudina)
  - 4.11. Montelukast: reacciones psiquiátricas
  - 4.12. Paracetamol y riesgo de asma en niños después de la exposición durante el embarazo y la infancia: la evidencia disponible no apoya la relación causal

## Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

## Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.  
Carmen Ibáñez Ruiz

## Seguridad de la dronedarona

1

En enero de 2011 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) procedió a la revisión de la relación beneficio/riesgo de dronedarona, después de que se hubieran notificado 2 casos de daño hepático grave, que requirieron trasplante, en pacientes en tratamiento con este antiarrítmico<sup>1</sup>.

La acción farmacológica principal de la dronedarona es bloquear los canales de potasio (antiarrítmico Clase II), pertenece al grupo de los benzofuranos, que incluye a la amiodarona. La EMA autorizó su comercialización en noviembre de 2009 para pacientes adultos estables con antecedentes de Fibrilación Auricular (FA) o que presentan FA paroxística, con el **objetivo terapéutico de reducir la recurrencia de FA o disminuir la frecuencia ventricular**<sup>2</sup>.

La base de seguridad<sup>3</sup> para la evaluación de la relación beneficio/riesgo, cuando se autorizó, la componían 3.410 pacientes incluidos en 5 ensayos clínicos controlados frente a placebo. Además se disponía de la información de seguridad del estudio DYONISOS (estudio de superioridad frente a amiodarona que incluyó 249 pacientes tratados con dronedarona) y del estudio ANDROMEDA (pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (NYHA II-IV), suspendido a los 7 meses al detectar mayor mortalidad en el grupo tratado con dronedarona que en el grupo tratado con placebo).

El 60% de los pacientes que recibieron 400 mg 2 veces al día (bid) presentaron algún acontecimiento adverso, siendo los más frecuentes diarrea, náuseas, vómitos y cansancio/astenia. Las retiradas por acontecimientos adversos fueron del 12% en los tratados con 400 mg bid y del 23% en los tratados con 800 mg bid, porcentajes superiores a los del

grupo placebo. Son reacciones dosis dependiente las gastrointestinales (diarrea), el alargamiento de QTc, los acontecimientos cardiacos y el incremento de urea. Se detectó un caso de hepatitis.

El 18% presentaron algún acontecimiento adverso grave, la insuficiencia cardiaca fue más frecuente en los tratados con dronedarona (0,5%) que en los tratados con placebo (0,2%). La incidencia de muerte de cualquier causa y de muerte por causa cardiovascular fue numéricamente inferior en el grupo de dronedarona que en el de placebo. El riesgo relativo de arritmia ventricular/parada cardiaca es de 1,61 (IC: 0,78-3,3), se notificó un caso de *torsades de pointes* en una paciente con un QTc de Bazett basal de 522 milisegundos (ms). Se detectaron incrementos de creatinina, reversibles, no asociados a incrementos paralelos de la urea en una alta proporción de pacientes, en los primeros días de tratamiento.

La dronedarona<sup>2</sup> se administra con las comidas, 1 comprimido de 400 mg con el desayuno y 1 comprimido con la cena. **No existe información de la eficacia de dosis más bajas.** No se puede tomar zumo de pomelo y los antiarrítmicos clase I y III deben ser suspendidos.

Está contraindicada y no se debe utilizar en pacientes con:

- Hipersensibilidad a dronedarona o a algún excipiente contenido en el medicamento.
- Bloqueo aurículoventricular grado II o III o síndrome del seno enfermo (excepto si portan un marcapasos funcionante).
- Bradicardia de menos de 50 latidos por minuto.
- Inestabilidad hemodinámica, incluidos los que presentan síntomas de insuficiencia cardiaca en reposo o con mínimos esfuerzos (NYHA IV y pacientes inestables con NYHA III).

- Concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.
- Con medicamentos que inducen *torsades de pointes* como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, anti-depresivos tricíclicos, terfenadina, algunos macrólidos y antiarrítmicos de Clase I y III.
- Intervalo QTc de Bazett mayor o igual a 500 ms.
- Disfunción hepática grave.
- Disfunción renal grave (ClCr inferior a 30 ml/min).

**Monitorización y precauciones:**

- ☑ No se recomienda su uso en pacientes estables con **insuficiencia cardíaca NYHA III o fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior al 35% en los 1 a 3 meses previos.**
- ☑ Medir **creatinina** a los 7 días de iniciar dronedarona, ésta se utilizará como nivel sobre el que valorar las posibles elevaciones posteriores de creatinina. No siempre será necesario retirar los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II) si se detecta un incremento de creatinina estando en tratamiento con dronedarona.
- ☑ Debe corregirse cualquier déficit de **potasio o de magnesio** antes y durante el tratamiento.
- ☑ Se realizarán **electrocardiogramas de seguimiento** y se suspenderá si el intervalo QTc de Bazett es igual o mayor a 500 ms.
- ☑ No se recomienda el uso concomitante con **rifampicina, fenobarbital, fenitoína o hierba de San Juan**, porque al ser inductores potentes de CYP3A4 reducen mucho la exposición a dronedarona, rifampicina hasta el 80%.
- ☑ Si se añade **verapamil, diltiazem** o un **betabloqueante** a un paciente tratado con dronedarona debe titularse la dosis desde dosis bajas y **ajustar con control electrocardiográfico**. Si el paciente ya está tratado con alguno de estos medicamentos debe **ajustarse la dosis**, si es necesario, con control electrocardiográfico, ya que la interacción puede ser tanto farmacocinética como farmacodinámica.
- ☑ La dronedarona incrementa del orden de 2 veces la exposición a

**simvastatina, atorvastatina y lovastatina.** No se ha estudiado el efecto sobre fluvastatina y rosuvastatina. En pacientes tratados con dosis altas de estatinas deberá **monitorizarse** estrechamente la aparición de **síntomas de miopatía** y seguir las recomendaciones de ajuste de dosis contempladas en sus fichas técnicas.

- ☑ En pacientes tratados con **sirólimus** o con **tacrólimus** se ajustará la dosis realizando **monitorización de niveles** de estos medicamentos.
- ☑ La dosis de **digoxina debe disminuirse aproximadamente un 50%** y realizar monitorización estrecha de los **niveles de digoxina** y control electrocardiográfico ya que la interacción puede ser tanto farmacocinética como farmacodinámica.
- ☑ Se realizarán **test de función hepática** antes de iniciar tratamiento con dronedarona y se repetirán al mes, a los 6, 9 y 12 meses y después periódicamente. Se retirará si aparecen elevaciones de alanino aminotransferasa (ALT/GPT) de 3 veces el valor superior de la normalidad y se seguirá estrechamente al paciente hasta que los valores se normalicen. En pacientes que ya hayan iniciado el tratamiento sin estos controles, se contactará con ellos y se realizará la monitorización recomendada.

**NOTIFICACIONES EN FEDRA**

En la base española de farmacovigilancia hasta el 30 de abril de 2011 hay 51 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por dronedarona, la primera se notificó el 30 de septiembre de 2010 y en 34 la fecha de notificación es posterior a la nota informativa del 24 de enero de 2011. Se han notificado en 34 mujeres y 16 varones, en 1 el sexo es desconocido, de edades comprendidas entre los 45-85 años (en 8 no consta).

La latencia de los 14 trastornos hepatobiliares oscila entre 5 y 108 días (3 desconocida), en 2 se notifica que el paciente falleció. De los 13 trastornos cardíacos notificados, en 7 se notifica insuficiencia cardíaca, sin que conste que es un empeoramiento ni que los pacientes recibieran previamente diuréticos; en un caso más se notifica disfunción ventricular, en un paciente que no recibía diuréticos aunque tenía diagnóstico de insuficiencia cardíaca desde al menos 2

años antes. Hay 2 casos de aumento del INR y una alteración del INR no especificada en pacientes con acenocumarol. Se notifican además diarrea (6), deterioro de la función renal (5), astenia (5), náuseas/vómitos (5) y hay un caso de parada cardíaca (en recuperación al ser notificada) y una muerte súbita.

Doce (23,5%) de los casos se han notificado desde Madrid.

**Animamos a todos los profesionales a seguir enviando TODOS los acontecimientos adversos ocurridos durante el uso de **ΔMultaq (dronedarona)** para los que no encuentren una causa alternativa más probable.**

**Tabla 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por dronedarona cargadas en FEDRA hasta el 30 de abril de 2011**

Órgano (Trastornos)	Nº	%
<b>Hepatobiliares</b>	14	27,5
<b>Generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	14	27,5
<b>Cardíacos</b>	13	25,5
<b>Gastrointestinales</b>	11	21,6
<b>Exploraciones complementarias</b>	10	19,6
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>	9	17,6
<b>Renales y urinarios</b>	7	13,7
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	5	9,8
<b>Sistema nervioso</b>	5	9,8
<b>Psiquiátricos</b>	2	3,9
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	2	3,9
<b>Vasculares</b>	1	2,0
<b>Musculoesquelético y tejido conjuntivo</b>	1	2,0
<b>Sangre y sistema linfático</b>	1	2,0
<b>Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>	1	2,0

**Bibliografía**

- 1.- Questions and answers on the possible risk of liver injury with Multaq (dronedarone) 21 January 2011.EMA/48911/2011.EMA/H/C/00104. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/human/001043/WC500101075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/001043/WC500101075.pdf)
- 2.- Multaq. Resumen de las características del medicamento. En [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001043/WC500044534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf)
- 3.- Assessment report for Multaq dronedarone. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001043/WC500044538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001043/WC500044538.pdf)